

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

09/6476069



REC'D	03 MAY 1999
WIPO	PCT

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**Bescheinigung**

EP99/2275

Die BASF Aktiengesellschaft in Ludwigshafen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Verfahren zur Herstellung von Grignardverbindungen"

am 12. August 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht und erklärt, daß sie dafür die Innere Priorität der Anmeldung in der Bundesrepublik Deutschland vom 6. April 1998, Aktenzeichen 198 15 078.4, in Anspruch nimmt.

Die Prioritätserklärung gilt jedoch wegen Nichterfüllung der Formalien gemäß § 40 Abs. 4 PatG als nicht abgegeben.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 F, C 07 B und C 07 C der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 5. Februar 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Jerofsky

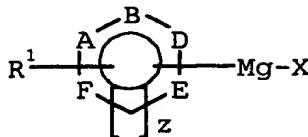
Aktenzeichen: 198 36 408.3



## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen  
5 Formel I

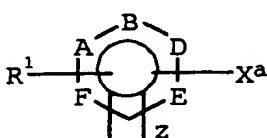
10



(I)

dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen  
Formel II

15



(II)

20

mit Verbindungen der Formel  $R^4MgX$  (III) bei Temperaturen  
kleiner  $0^\circ C$  umsetzt,

wobei die Substituenten und Variablen in den Formeln I, II  
und III folgende Bedeutung haben:

25

$Z = 0,1$

$X = \text{Halogen}, R^2$

30

$X^a = \text{Br}, \text{I}$

A, B, D und E

unabhängig voneinander CH, CR<sup>2</sup>, N, P oder CR<sup>3</sup>

35

F = O, S, NR<sup>6</sup>, CR<sup>2</sup> oder CR<sup>3</sup>, wenn z = 0, oder CH, CR<sup>2</sup>, N, P  
oder CR<sup>3</sup>, wenn z = 1,

wobei zwei benachbarte Variablen A, B, D, E oder F zusammen  
einen weiteren substituierten oder unsubstituierten aromati-  
40 schen, gesättigten oder teilweise gesättigten Ring mit 5 bis  
8 Atomen im Ring bilden können, der ein oder mehrere Hetero-  
atome wie O, N, S, P enthalten kann und wobei nicht mehr als  
drei der Variablen A, B, D, E oder F ein Heteroatom sind,

45

2045/98 UP/gb 12.08.98

R<sup>1</sup> = COOR<sup>2</sup>, CN, CONR<sup>3</sup>R<sup>3'</sup>, Halogen

5 R<sup>2</sup> = substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaryl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylhetaryl-, R<sup>5</sup>,

10 R<sup>3</sup> = Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes -OC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, -OC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaryl, -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylhetaryl, R<sup>3'</sup> oder R<sup>5</sup>,

15 R<sup>3'</sup> = Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaryl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylhetaryl-, R<sup>5</sup>,

20 R<sup>4</sup> = substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaryl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylhetaryl- oder Halogen,

25 R<sup>5</sup> = ein fester Träger,

R<sup>6</sup> = substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaryl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylhetaryl-, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes -(C=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, -(C=O)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, -(C=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaryl, -(C=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylhetaryl oder -SO<sub>2</sub>-Aryl.

30 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren in einem inertem aprotischen Lösungsmittel durchgeführt wird.

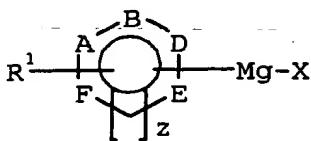
35 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren bei Temperaturen kleiner -15°C durchgeführt wird.

40 4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung zu Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 innerhalb 10 Stunden beendet ist.

45 5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren an einem festen Träger (= R<sup>5</sup>) durchgeführt wird.

## 6. Verbindungen der Formel I

5



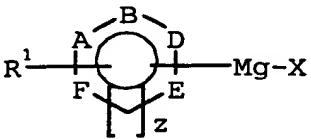
(I)

in der die Variablen und Substituenten die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben.

10

## 7. Verbindungen der Formel Ia

15



(Ia)

20

in der die Variablen und Substituenten die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben und mindestens einer der Substituenten R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> oder R<sup>3'</sup> eine polymere Schutzgruppe (= R<sup>5</sup>) ist.

8. Verwendung eines Verfahrens gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 zur Herstellung von Substanzbibliotheken.

25

9. Verwendung von Verbindungen der Formel I oder Formel Ia gemäß Anspruch 6 oder Anspruch 7 für chemische Synthesen.

10. Verwendung nach Anspruch 9 für Carotinoid-, Vitamin- oder Wirkstoffsynthesen.

30

35

40

45

## Verfahren zur Herstellung von Grignardverbindungen

## Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Grignardverbindungen der Formel I. Die Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der Formel I sowie polymergebundene Verbindungen der Formel Ia. Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung des Verfahrens zur Herstellung von Substanzbibliotheken sowie die Verwendung der Verbindungen der Formeln I und Ia in der chemischen Synthese.

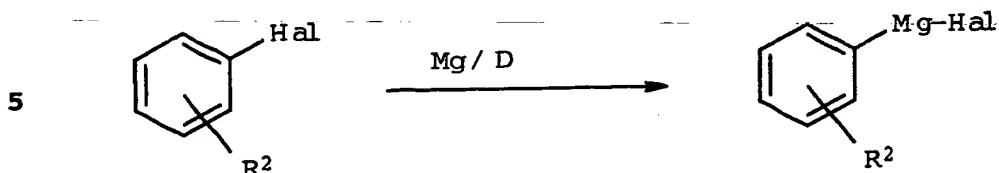
Grignardverbindungen sind wertvolle Zwischenstufen in der organischen Synthese. Sie gehören zu den wichtigsten Verbindungsklassen in der organischen Synthesechemie. Ihre Umsetzung mit elektrophilen Substanzen erlaubt die Herstellung der unterschiedlichsten Verbindungen. Aus der Literatur sind eine Vielzahl von Synthesen bekannt, in denen Grignardverbindungen verwendet werden (siehe: Handbook of Grignard-Reagents, Eds. G.S. Silverman, P.E. Rakita, Marcel Dekker, Inc., 1996). Grignardverbindungen besitzen eine gute Reaktivität bei befriedigender Chemoselektivität (siehe Posner G. H. Org. React., Vol. 22, 1975: 253, Lipshutz et al., Org. React., Vol. 41, 1992: 135, Luh T.-Y. Chem. Res., Vol 24, 1991: 257 oder Tamao et al., J. Am. Chem. Soc., Vol. 94, 1972: 4374). In DE 196 32 643 wird beispielsweise die Synthese von Zwischenprodukten für Angiotensin-II-Inhibitoren über eine Grignardverbindung beschrieben. DE 25 41 438 und DE 19 64 405 beschreiben die Synthese von Riechstoffen über Grignardsynthesen beispielsweise für die Kosmetik.

In der deutschen Anmeldung (Aktenzeichen 19709118.0) wird die Synthese von Pflanzenwirkstoffen mittels einer Grignardverbindung, die als Substituenten Thioalkylether oder Halogen trägt, beschrieben

Üblicherweise werden sie gemäß Schema I hergestellt, in dem ein entsprechendes Alkyl- oder Arylhalogenid mit metallischem Magnesium oder einer anderen Magnesiumquelle umgesetzt wird. Die Methoden hierzu sind dem Fachmann bekannt und können in Handbook of Grignard-Reagents, Eds. G.S. Silverman, P.E. Rakita, Marcel Dekker, Inc., 1996 nachgelesen werden.

M 004-99

## Schema I: Klassische Herstellung von Grignardverbindungen



All diesen Umsetzungen ist jedoch gemeinsam, daß sie unter recht drastischen Reaktionsbedingungen (Temperaturen > 0 C, zumeist sogar bei Temperaturen > +40 C durchgeführt werden. Diese Bedingungen erlauben es aber nicht, daß weitere funktionelle Gruppen wie Ester oder Nitrilgruppen, die mit einer Grignardverbindung als Elektrophil reagieren können, im Molekül enthalten sind, da es unter diesen Bedingungen dann zur Oligomerisierung, Reduktion oder anderen Nebenreaktionen kommen würde.

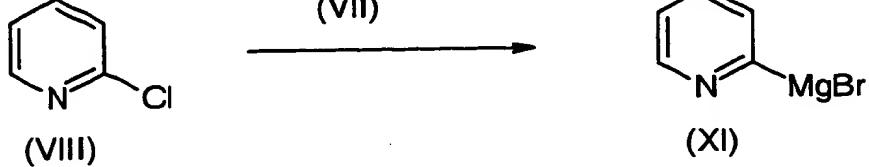
In Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 1520, Angew. Chem., Vol. 81, 1969: 293., J. Organomet. Chem., C21 G, 1971: 33, J. Organomet. Chem. 20 Vol. 113, 1976: 107 und J. Organomet. Chem. Vol. 54, 1973: 123 wird die Herstellung von Arylgrignardverbindungen durch Halogen-Magnesiumaustausch beschrieben.

Die dort angewendeten Bedingungen und Reagentien erlauben es aber nicht, Grignardverbindungen mit funktionellen Gruppen wie Estern, Nitrile oder Amide herzustellen, die mit einem Elektrophil reagieren.

So wird beispielsweise in J. Organomet. Chem., Vol. 113, 1976: 30 107 die Herstellung des 2-Pyridyl-magnesiumbromids (XI) ausgehend von Phenylmagnesiumbromid (VII) und 2-Chlorpyridin (VIII) gemäß Schema II beschrieben.

35 Schema II: Synthese von 2-Pyridyl-magnesiumbromid

40



45

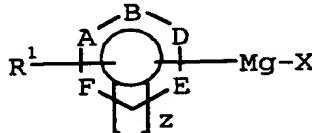
Die Reaktionsbedingungen sind jedoch dergestalt, daß funktionelle Gruppen im Molekül sofort umgesetzt werden würden.

Daher ist die einfache Herstellung von Grignardverbindungen, die 5 funktionellen Gruppen, die mit Elektrophilen reagieren, enthalten, bisher nicht bekannt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein Verfahren zur Synthese von Grignardverbindungen bereitzustellen, die für die 10 weitere vielfältige chemische Synthese weitere funktionelle Gruppen enthalten, die mit Elektrophilenreagentien reagieren können.

Diese Aufgabe wurde durch ein Verfahren zur Herstellung von 15 Verbindungen der allgemeinen Formel I

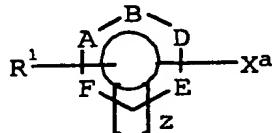
20



(I)

dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel II

25



(II)

30 mit Verbindungen der Formel  $R^4MgX$  (III) bei Temperaturen kleiner  $0^\circ C$  umsetzt,

wobei die Substituenten und Variablen in den Formeln I, II und III folgende Bedeutung haben:

35

$Z = 0,1$

$X =$  Halogen wie Cl, Br, I oder  $R^2$

40  $X^a = Br, I$

A, B, D und E  
unabhängig voneinander CH,  $CR^2$ , N, P oder  $CR^3$

45 F = O, S,  $NR^6$ ,  $CR^2$  oder  $CR^3$ , wenn  $z = 0$ , oder CH,  $CR^2$ , N, P  
oder  $CR^3$ , wenn  $z = 1$ ,

wobei zwei benachbarte Variablen A, B, D, E oder F zusammen einen weiteren substituierten oder unsubstituierten aromatischen, gesättigten oder teilweise gesättigten Ring mit 5 bis 8 Atomen im Ring bilden können, der ein oder mehrere Heteroatome wie O, N, S, P enthalten kann und wobei nicht mehr als drei der Variablen A, B, D, E oder F ein Heteroatom sind.

Vorzugsweise bedeuten nicht mehr als drei der Variablen A, B, D, E oder F gleichzeitig Stickstoff in den Verbindungen der Formeln 10 I, Ia und II. Ist z = 0, so können vorteilhaft weitere Heteroatome wie Sauerstoff oder Schwefel zusätzlich zum Stickstoff oder anstelle des Stickstoffs im Ring enthalten sein, wobei maximal ein Schwefel- oder Sauerstoffatom im 5-Ring enthalten sein können. Beispielhaft seien 5-Ringheterozyklen mit Grundkörpern wie 15 Pyrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Oxazol, Isoxazol, Isothiazol, Oxazol, Thiazol, Furazan, Oxadiazol, Thiooxazol, Thiophen oder Furan genannt. Für 6-Ringheterozyklen seien Zyklen mit Grundkörpern wie Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin oder Triazin beispielhaft genannt. Sowohl für z = 0 als auch für z = 1 kann ein 20 Phosphoratom vorteilhaft im Ring als alleiniges Heteroatom enthalten sein.

R<sup>1</sup> = COOR<sup>2</sup>, CN, CONR<sup>3</sup>R<sup>3'</sup>, Halogen

25 R<sup>2</sup> = substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaryl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylhetaryl-, R<sup>5</sup>,

30 R<sup>3</sup> = Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes -OC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, -OC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaryl, -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylhetaryl, R<sup>3'</sup> oder R<sup>5</sup>,

35 R<sup>3'</sup> = Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaryl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylhetaryl-, R<sup>5</sup>,

40 R<sup>4</sup> = substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaryl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylhetaryl- oder Halogen wie Cl, Br, J, bevorzugt Br oder J,

R<sup>5</sup> = ein fester Träger bevorzugt eine polymere Schutzgruppe,

45 R<sup>6</sup> = substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaryl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylhetaryl-, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes -(C=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-

Alkyl, -(C=O)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, -(C=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaryl,  
-(C=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylhetaryl oder -SO<sub>2</sub>-Aryl, gelöst.

R<sup>1</sup> bezeichnet in den Verbindungen der Formeln I und II COOR<sup>2</sup>, CN,  
5 CONR<sup>3</sup>R<sup>3'</sup>, Halogen wie F, Cl.

R<sup>2</sup> bezeichnet in den Verbindungen der Formeln I und II substi-  
tuiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes  
C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaryl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-  
10 hetaryl- oder R<sup>5</sup>,

Als Alkylreste seien substituierte oder unsubstituierte ver-  
zweigte oder unverzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylketten wie beispielsweise  
Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl,  
15 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl,  
2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl,  
n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl,  
2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethyl-  
butyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl,  
20 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl,  
1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methyl-  
propyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder  
n-Decyl genannt.

25 Als Cycloalkylreste in der Formel seien beispielhaft substi-  
tuierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte  
C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkylketten mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Ring oder  
Ringssystem wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl,  
Cycloheptyl, 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 1-Propyl-  
30 cyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-  
Butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclo-  
propyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl genannt. Die  
Cycloalkylreste können auch Heteroatome wie S, N und O im Ring  
enthalten.

35 Als C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaryl seien substituierte und unsubstituierte ver-  
zweigtkettige oder unverzweigtkettige C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-phenyl- oder  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-naphthylreste wie Methylphenyl, Ethylphenyl, Propyl-  
phenyl, 1-Methylethylphenyl, Butylphenyl, 1-Methylpropylphenyl,  
40 2-Methylpropylphenyl, 1,1-Dimethylethylphenyl, Methylnaphthyl,  
Ethynaphthyl, Propynaphthyl, 1-Methylethylnaphthyl, Butyl-  
naphthyl, 1-Methylpropynaphthyl, 2-Methylpropynaphthyl oder  
1,1-Dimethylethylnaphthyl genannt.

0104.00

Als Alkylhetarylreste seien substituierte und unsubstituierte verzweigtkettige oder unverzweigtkettige C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylhetarylreste, die ein oder mehrere Stickstoff-, Schwefel- und/oder Sauerstoffatome im Ring oder Ringsystem enthalten, genannt.

5

R<sup>2</sup> kann auch ein fester Träger R<sup>5</sup> sein (Definition des Trägers siehe unten).

Als Substituenten der genannten Reste von R<sup>2</sup> kommen prinzipiell 10 bis auf Ketone oder Aldehyde alle denkbaren Substituenten in Frage beispielsweise ein oder mehrere Substituenten wie Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Alkoxy, Benzyloxy, Phenyl oder Benzyl.

15 R<sup>3</sup> bezeichnet im Substituent R<sup>1</sup> Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes -OC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-, -OC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaryl-, -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylhetaryl-, R<sup>3</sup>' oder R<sup>5</sup>.

Als -O-Alkylreste seien substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte -OC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylketten (= Alkylhydroxamsäuren, Bindung über den Sauerstoff) genannt. In diesen -O-Alkylresten hat haben die C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylketten folgende Bedeutung Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 25 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 30 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl.

Als -O-Cycloalkylreste im Rest R<sup>3</sup> seien beispielhaft substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte 35 -OC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkylketten mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Ring oder Ringsystem genannt, wobei die C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkylketten folgende Bedeutung haben: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 40 1-Propylcyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-Butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclopropyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl. Die Cycloalkylreste können auch Heteroatome wie S, N und O im Ring enthalten.

45

Als  $-O-C_1-C_4-Alkylaryl$  seien substituierte und unsubstituierte verzweigtkettige oder unverzweigtkettige  $-O-C_1-C_4-Alkylaryl$ reste genannt, wobei die  $C_1-C_4-Alkylaryl$ ketten folgende Bedeutung haben:

- 5  $C_1-C_4-Alkyl-phenyl-$  oder  $C_1-C_4-Alkyl-naphthyl$ reste wie Methyl-phenyl, Ethylphenyl, Propylphenyl, 1-Methylethylphenyl, Butyl-phenyl, 1-Methylpropylphenyl, 2-Methylpropylphenyl, 1,1-Dimethyl-ethylphenyl, Methylnaphthyl, Ethylnaphthyl, Propylnaphthyl, 1-Methylethynaphthyl, Butylnaphthyl, 1-Methylpropylnaphthyl, 2-Methylpropylnaphthyl oder 1,1-Dimethylethynaphthyl.

10

Als  $-O-Alkylhetaryl$ reste seien substituierte und unsubstituierte verzweigtkettige oder unverzweigtkettige  $-O-C_1-C_4-Alkylhetaryl$ -reste, die ein oder mehrere Stickstoff-, Schwefel- und/oder Sauerstoffatome im Ring oder Ringsystem enthalten, genannt.

15

$R^3$  kann auch ein fester Träger  $R^5$  sein (Definition des Trägers siehe unten) oder  $R^{3'}$ .

- Alle vorstehend genannten Reste des Substituenten  $R^3$  sind über 20 den Sauerstoff gebunden und bilden im Falle des unter  $R^1$  genannten Restes  $CONR^3R^{3'}$  sogenannte Hydroxamsäuren, ansonsten Ether.
- Als Substituenten der genannten Reste von  $R^3$  kommen prinzipiell bis auf Ketone oder Aldehyde alle denkbaren Substituenten in Frage beispielsweise ein oder mehrere Substituenten wie Halogen 25 wie Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Alkoxy, Benzyloxy, Phenyl oder Benzyl.

- $R^{3'}$  bezeichnet im Substituent  $R^1$  Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes  $C_1-C_{10}-Alkyl$ -, 30  $C_3-C_{10}-Cycloalkyl$ -,  $C_1-C_4-Alkylaryl$ -,  $C_1-C_4-Alkylhetaryl$ -,  $R^3'$  oder  $R^5$ .

- Als Alkylreste seien substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte  $C_1-C_{10}-Alkyl$ ketten wie beispielsweise 35 Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethyl-butyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methyl-propyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl genannt.

45

M 01.04.98

Als Cycloalkylreste in der Formel seien beispielhaft substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte

C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkylketten mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Ring oder Ringsystem wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl,

5 Cycloheptyl, 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 1-Propylcyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-Butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclopropyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl genannt. Die Cycloalkylreste können auch Heteroatome wie S, N und O im Ring

10 enthalten.

Als C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaryl seien substituierte und unsubstituierte verzweigtkettige oder unverzweigtkettige C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-phenyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-naphthylreste wie Methylphenyl, Ethylphenyl, Propyl-

15 phenyl, 1-Methylethylphenyl, Butylphenyl, 1-Methylpropylphenyl, 2-Methylpropylphenyl, 1,1-Dimethylethylphenyl, Methylnaphthyl, Ethylnaphthyl, Propylnaphthyl, 1-Methylethynaphthyl, Butylnaphthyl, 1-Methylpropylnaphthyl, 2-Methylpropylnaphthyl oder 1,1-Dimethylethylnaphthyl genannt.

20

Als Alkylhetarylreste seien substituierte und unsubstituierte verzweigtkettige oder unverzweigtkettige C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylhetarylreste, die ein oder mehrere Stickstoff-, Schwefel- und/oder Sauerstoffatome im Ring oder Ringsystem enthalten, genannt.

25

R<sup>3'</sup> kann auch ein fester Träger R<sup>5</sup> sein (Definition des Trägers siehe unten).

Als Substituenten der genannten Reste von R<sup>3'</sup> kommen prinzipiell

30 bis auf Ketone oder Aldehyde alle denkbaren Substituenten in Frage beispielsweise ein oder mehrere Substituenten wie Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Alkoxy, Benzyloxy, Phenyl oder Benzyl.

35 R<sup>4</sup> bezeichnet in der Formel R<sup>4</sup>MgX (III) substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaryl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylhetaryl- oder Halogen wie Chlor, Brom oder Jod, bevorzugt Brom oder Jod.

40 Als Alkylreste seien substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylketten wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl,

2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, 45 n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl.

2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl genannt.

5

Als Cycloalkylreste in der Formel seien beispielhaft substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkylketten mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Ring oder Ringsystem wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl,

10 Cycloheptyl, 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 1-Propylcyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-Butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclopropyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl genannt. Die Cycloalkylreste können auch Heteroatome wie S, N und O im Ring  
15 enthalten.

Als C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaryl seien substituierte und unsubstituierte verzweigtkettige oder unverzweigtkettige C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-phenyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-naphthylreste wie Methylphenyl, Ethylphenyl, Propyl-

20 phenyl, 1-Methylethylphenyl, Butylphenyl, 1-Methylpropylphenyl, 2-Methylpropylphenyl, 1,1-Dimethylethylphenyl, Methylnaphthyl, Ethylnaphthyl, Propylnaphthyl, 1-Methylethylnaphthyl, Butyl-naphthyl, 1-Methylpropylnaphthyl, 2-Methylpropylnaphthyl oder 1,1-Dimethylethylnaphthyl genannt.

25

Als Alkylhetarylreste seien substituierte und unsubstituierte verzweigtkettige oder unverzweigtkettige C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylhetarylreste, die ein oder mehrere Stickstoff-, Schwefel- und/oder Sauerstoffatome im Ring oder Ringsystem enthalten, genannt.

30

Als Substituenten der genannten Reste von R<sup>4</sup> kommen prinzipiell bis auf Ketone oder Aldehyde alle denkbaren Substituenten in Frage beispielsweise ein oder mehrere Substituenten wie Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Alkyl,

35 Cycloalkyl, Aryl, Alkoxy, Benzyloxy, Phenyl oder Benzyl.

R<sup>6</sup> bezeichnet substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-aryl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylhetaryl-, substituiertes oder unsubstituiertes,

40 verzweigtes oder unverzweigtes -(C=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, -(C=O)-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, -(C=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaryl, -(C=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylhetaryl oder -SO<sub>2</sub>-Aryl.

Als Alkylreste seien substituierte oder unsubstituierte ver-

45 zweigte oder unverzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylketten wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl,

M 01.04.98

2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl,  
n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl,  
2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethyl-  
butyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl,

5 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl,  
1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methyl-  
propyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder  
n-Decyl genannt.

10 Als Cycloalkylreste in der Formel seien beispielhaft substi-  
tuierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte  
C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkylketten mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Ring oder  
Ringsystem wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl,  
Cycloheptyl, 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 1-Propyl-

15 cyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-  
Butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclo-  
propyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl genannt. Die  
Cycloalkylreste können auch Heteroatome wie S, N und O im Ring  
enthalten.

20

Als C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaryl seien substituierte und unsubstituierte ver-  
zweigtkettige oder unverzweigtkettige C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-phenyl- oder  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-naphthylreste wie Methylphenyl, Ethylphenyl, Propyl-  
phenyl, 1-Methylethylphenyl, Butylphenyl, 1-Methylpropylphenyl,

25 2-Methylpropylphenyl, 1,1-Dimethylethylphenyl, Methylnaphthyl,  
Ethynaphthyl, Propynaphthyl, 1-Methylethylnaphthyl, Butyl-  
naphthyl, 1-Methylpropynaphthyl, 2-Methylpropynaphthyl oder  
1,1-Dimethylethylnaphthyl genannt.

30 Als Alkylhetarylreste seien substituierte und unsubstituierte  
verzweigtkettige oder unverzweigtkettige C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylhetarylreste,  
die ein oder mehrere Stickstoff-, Schwefel- und/oder Sauerstoff-  
atome im Ring oder Ringsystem enthalten, genannt.

35 Als -(C=O)-Alkylreste seien substituierte oder unsubstituierte  
verzweigte oder unverzweigte -(C=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylketten (= Bindung  
über den Kohlenstoff an dem über die Doppelbindung der Sauer-  
stoff hängt) genannt. In diesen -(C=O)-Alkylresten haben die  
C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylketten folgende Bedeutung Methyl, Ethyl, n-Propyl,

40 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl,  
1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl,  
3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl,  
1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methyl-  
pentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl,

45 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl,  
2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl,  
1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methyl-

M 01.01.00

propyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl.

Als  $-(C=O)-$ Cycloalkylreste im Rest R<sup>6</sup> seien beispielhaft 5 substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte  $-(C=O)-C_3-C_{10}$ -Cycloalkylketten mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Ring oder Ringsystem genannt, wobei die C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkylketten folgende Bedeutung haben: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 10 1-Propylcyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-Butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclopropyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl. Die Cycloalkylreste können auch Heteroatome wie S, N und O im Ring enthalten.

15 Als  $-(C=O)-C_1-C_4$ -Alkylaryl seien substituierte und unsubstituierte verzweigtkettige oder unverzweigtkettige  $-(C=O)-C_1-C_4$ -Alkylarylreste genannt, wobei die C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylarylketten folgende Bedeutung haben: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-phenyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-naphthyl-20 reste wie Methylphenyl, Ethylphenyl, Propylphenyl, 1-Methylethyl-phenyl, Butylphenyl, 1-Methylpropylphenyl, 2-Methylpropylphenyl, 1,1-Dimethylethylphenyl, Methylnaphthyl, Ethylnaphthyl, Propyl-naphthyl, 1-Methylethynaphthyl, Butylnaphthyl, 1-Methylpropyl-naphthyl, 2-Methylpropynaphthyl oder 1,1-Dimethylethylnaphthyl.

25 Als  $-(C=O)-$ Alkylhetarylreste seien substituierte und unsubstituierte verzweigtkettige oder unverzweigtkettige  $-(C=O)-C_1-C_4$ -Alkylhetarylreste, die ein oder mehrere Stickstoff-, Schwefel- und/oder Sauerstoffatome im Ring oder Ringsystem enthalten, 30 genannt.

Alle genannten  $-(C=O)$ -Reste sind über den Kohlenstoff gebunden, der den Sauerstoff über eine Doppelbindung trägt.

35 Als Reste von R<sup>6</sup> seien seien weiterhin -SO<sub>2</sub>-Arylreste wie -SO<sub>2</sub>-Phenyl oder -SO<sub>2</sub>-Naphthyl genannt. Die Bindung erfolgt über den SO<sub>2</sub>-Rest.

Als Substituenten der genannten Reste von R<sup>6</sup> kommen prinzipiell 40 bis auf Ketone oder Aldehyde alle denkbaren Substituenten in Frage beispielsweise ein oder mehrere Substituenten wie Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Alkoxy, Benzyloxy, Phenyl oder Benzyl.

45 Bei den Verbindungen der Formeln I, Ia und II handelt es sich um aromatische Verbindungen.

12

01.04.99

Das erfindungsgemäße Verfahren wird in der Reaktion vorteilhaft-  
terweise so durchgeführt, daß die Verbindung II vorteilhaft in  
einem inertem, aprotischen Lösungsmittel beispielsweise Ether wie  
Tetrahydrofuran (= THF), Diethylether, Dioxan, Dimethoxyethan  
5 oder Methyl-tert.-butylether (= MTB) bei Temperaturen von kleiner  
0°C, bevorzugt kleiner -10°C, besonders bevorzugt kleiner -15°C,  
ganz besonders bevorzugt bei -40°C oder kleiner mit einer Ver-  
bindung der allgemeinen Formel  $R^4MgX$  (III) zu Verbindung der  
Formel I umgesetzt wird. Prinzipiell können alle dem Fachmann  
10 bekannten Verbindungen der Formel  $R^4MgX$  zur Herstellung der  
Grignardverbindung verwendet werden, bevorzugt werden Diisopropyl-  
magnesium oder Dicylopentylmagnesium verwendet. Die Reaktion lässt  
sich allgemein in einem Bereich von -70°C bis 0°C durchführen.

15 Umsetzungen bei höheren Temperaturen beispielsweise bei 25°C  
führen zu Nebenprodukten und damit deutlich geringeren Ausbeuten.

Unter diesem milden Bedingungen erfolgt der Halogen-Magnesium-  
Austausch ohne, daß die gebildeten Grignardverbindungen der  
20 Formel II (siehe oben) mit den weiteren im Molekül enthaltenden  
funktionellen Gruppen reagieren. Die Verbindungen reagieren nur  
in der gewünschten Weise mit dem Elektrophil (siehe Beispiele in  
der Tabelle I). Auf diesem Wege sind Umsätze mit dem Elektrophil  
größer 70%, bevorzugt größer 80%, besonders bevorzugt größer 85%  
25 ganz besonders bevorzugt größer 90% möglich.

Die Reaktion ist in der Regel innerhalb von 10 Stunden, bevor-  
zugt innerhalb von 5 Stunden besonders bevorzugt innerhalb von  
4 Stunden beendet.

30 Eine Variante des Verfahrens besteht darin, daß nicht direkt die  
Dialkylmagnesiumverbindung (III mit  $R^4 = R^2 = X$ ) eingesetzt wird,  
sondern eine gut zugänglich Grignardverbindung  $X = \text{Hal}$ , die dann  
unter den Reaktionsbedingungen entsprechend dem Schlenk Gleich-  
35 gewicht die Dialkylmagnesiumbindung bildet, die dann die eigent-  
liche Reaktion eingehet.

Ein besonderer Vorteil dieses Verfahrens ist, daß auch Ester,  
gebundener Alkohole bevorzugt polymer gebundener Alkohole in  
40 der gewünschten Weise den Halogen-Magnesiumaustausch eingehen.  
(Beispiele in Tabelle II)

Die Bindung der Verbindungen der Formel I kann dabei über einen  
festen Träger (=  $R^5$ ), wie sie aus der Festphasen-Peptidsynthese  
45 bekannt sind, erfolgen. Nutzbare Träger können, soweit sie mit  
der verwendeten Synthesechemie kompatibel sind aus einer Vielzahl  
von Materialien bestehen. Wobei die Größe, Größenverteilung und

Form der Träger je nach Material in weitem Rahmen variieren kann. Bevorzugt werden sphärische Partikel, die vorteilhafterweise in ihrer Größenverteilung homogen sind.

- 5 Geeignete feste Träger sind beispielsweise Keramik, Glas, Latex, funktionalisierte quervernetzte Polystyrole, Polyacrylamide, Silicagele, oder Harze.

Um eine Anknüpfung des Reaktanten bzw. eine Abspaltung des  
10 Syntheseproduktes nach der Synthese zu ermöglichen, muß der Träger geeignet funktionalisiert oder mit einem Linker versehen sein, der eine entsprechende funktionelle Gruppe besitzt, die eine Anbindung der erfindungsgemäßen Verbindungen ermöglicht. Bevorzugt geeignete Träger bzw. Träger-Linker-Konjugate sind  
15 beispielsweise Chlorbenzylharz (Merrifieldharz), Rink-Harz (Novabiochem), Sieber-Harz (Novabiochem), Wang-Harz (Bachem), Tentagel-Harze (Rapp-Polymer), Pega-Harz (Polymer Laboratories) oder Polyacrylamide. Besonders bevorzugt ist als Träger Hydroxybenzylharz (Wang-Harz). Ganz besonders bevorzugt sind als poly-  
20 märe Träger bzw. Schutzgruppen beispielsweise Triphenylmethyl, p-Benzylxybenzylalkohol, 4-(2',4'-Dimethoxyphenyl-hydroxymethyl)phenoxy-polystyrol oder 4-(2',4'-Dimethoxyphenyl-methyl)-phenoxy-polystyrol.

Die Anbindung der Verbindung an den Träger bzw. polymeren Träger  
25 erfolgt über dem Fachmann bekannte Reaktionen, die beispielsweise aus dem Review von Balkenhohl et al. (Angew. Chem., Vol. 108, 1996: 2436) und der dort zitierten Literatur zu entnehmen ist. Im Falle von Wang-Harz kann die Anbindung beispielsweise über einen Ester erfolgen. Dieser kann nach abgeschlossener Synthese mit  
30 beispielsweise Trifluoressigsäure vom Harz abgespalten werden.

Auf diese Weise lassen sich die Vorteile der Festphasensynthese, nämlich die automatische Durchführung und Aufarbeitung der Reaktion durch einfaches Waschen und Filtern, nutzen. Unter Verwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens lassen sich so leicht Substanzbibliotheken herstellen.

Damit ist diese Reaktion sehr gut geeignet, um nach den Prinzipien der Kombinatorischen Chemie bzw. des HSA Substanzbibliotheken zu erzeugen (Angew. Chem., Vol. 108, 1996: 2436), in dem zuerst der Halogen-Magnesiumtausch an einem Polymer gebundenen Edukt durchgeführt wird und dieses dann mit einer Vielzahl von Elektrophilen (in einem Gefäß zur Erzeugung von Mischungen) umgesetzt wird.

Nach Waschen und Filtern werden die Zielprodukte dann unter Bedingung, die zur Spaltung der Linker-Bindung geeignet sind, von Polymer abgelöst.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln I oder Ia (= R5 = fester Träger bevorzugt polymerer Träger) lassen sich vorteilhaft als Ausgangs- bzw. Zwischenprodukte, die sich in vielfältigen Folgereaktionen einsetzen lassen, in der chemischen Synthese verwenden. Beispielhaft seien hier Carotinoid-, Vitamin- oder Wirk-
- 10 stoffsynthesen wie Wirkstoffe im Pharma- oder Pflanzenschutzbereich.

Die folgenden Beispiele sollen das Verfahren veranschaulichen ohne eine Einschränkung der Methode zu bedeuten:

15

Beispiele:

A Darstellung von 4-(1-hydroxybenzyl)benzoësäureethylester.

- 20 Eine Lösung von 552 mg (2 mmol) 4-Iod-benzoësäureethylester in 20 ml THF wurde auf -40°C abgekühlt und 1.06 mmol Diisopropylmagnesium in Methyl-tert.-butylether zugegeben. Nach 1 h bei -40°C wurden 233 mg (2.2 mmol) zugegeben. Nach 3 h wurde die Reaktionsmischung hydrolysiert und die org. Phase eingeengt. Chromatographie des Rohproduktes mit Pentan/Ether 4/1 ergab 460 mg (90 %) des Alkohols

Tabelle I gibt die Ergebnisse analoger Umsetzungen mit verschiedenen Elektrophilen wieder.

30

- Die Ausgangsverbindungen (Grignardverbindungen) wurden innerhalb einer halben bis zu einer Stunde über einen Iod-Magnesium austausch hergestellt. Die Temperatur der Reaktionslösung lag zwischen -25 bis -40°C. Bei dieser Temperatur konnten gute Umsätze erzielt werden. Durch Benutzung von cPent<sub>2</sub>Mg für die Iod-Magnesium austauschreaktion lassen sich die Ausbeuten steigern (siehe Angaben in Klammern).

- 40 Die in Tabelle I angegebenen Umsätze beziehen sich auf chemisch reines Endprodukt. Die Allylierungsreaktionen wurden in Gegenwart von CuCN x 2 LiCl (10 mol%) durchgeführt (siehe z.B. Nr. 4-7 und 9, 10 und 13).

45 Tabelle I: Herstellung von Grignardverbindungen und Umsetzung mit Elektrophilen.

Nr.	Acrylhalogenid	Elektro-phil	Produkt	Aus-beute (%)
5 1		PhCHO		91 (94)
10 2		PhCHO		89
15 3		PhCHO		90
20 4				81
25 5				75
30 6				80 (87)
35 7				79
40 8		PhCHO		93
45 9				79

0104.99

Nr.	Acrylhalogenid	Elektrophil	Produkt	Ausbeute (%)
5 10				81
10 11		PhCHO		94
15 12		HexCHO		74
20 13				89

B. Herstellung von Grignardverbindungen am Polymeren Träger und Umsetzung mit Elektrophilen.

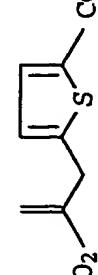
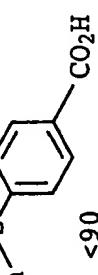
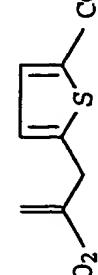
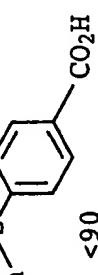
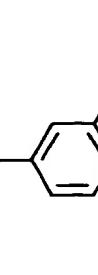
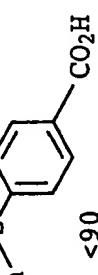
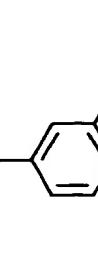
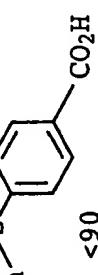
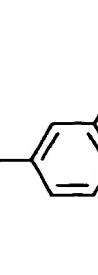
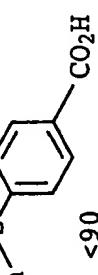
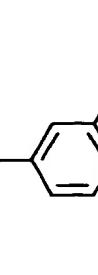
25 100 mg Wang-Harz wurden mit 70 mmol 4-Iodbenzoësäure und 2 ml THF versetzt und auf -35 5C abgekühlt. Es wurden 0.7 ml (0.51 mmol) einer 0.73 M Lösung von Diisopropylmagnesium in THF zugetropft und nach 15 min. 0.7 ml einer 1 M Lösung von CuCN\*2LiCl in THF. Danach wurden 0.3 ml Allylbromid zugegeben und 1 h gerührt.

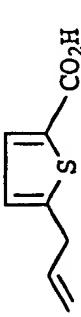
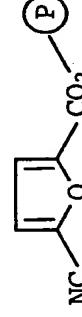
30 Filtration und Waschen lieferte das Polymer gebundene Produkt, das unter Standardbedingungen (Trifluoressigsäure) vom Polymer abgelöst wurde.

35 Analog wurden die in Tabelle II aufgeführten Substanzen hergestellt. Die Ausbeute an freiem Produkt betrug in der Regel 90% oder mehr (siehe Angaben in der Tabelle, Spalte 5).

Tabelle II: Herstellung von Grignardverbindungen und Umsetzung mit Elektrophilen an festem Träger.

Nr.	Acryliodid	Elektrophil	Produkt (polymergebunden)	Produkt (vom Polymer abgespalten)
1				>90
2				>90
3				>90
4				>90

Nr.	Acryliodid	Elektrophil	Produkt (polymergebunden)	Produkt (vom Polymer abgespalten)
5		TosCN		 >90
6		$\text{CO}_2\text{Et}$ 		 >90
7		PhSSPh		 <90
8		PhSSPh		 <90
9		TosCN		 >90

Nr.	Acryliodid	Elektrophil	Produkt (polymergebunden)	Produkt (vom Polymer abgespalten)
10				 >90
11		TosCN		 >90

M 0 0 0 4 - 90

## Verfahren zur Herstellung von Grignardverbindungen

## Zusammenfassung

**5**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Grignardverbindungen der Formel I. Die Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der Formel I sowie polymergebundene Verbindungen der Formel Ia. Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung des Verfahrens zur Herstellung von Substanzbibliotheken sowie die Verwendung der Verbindungen der Formeln I und Ia in der chemischen Synthese.

**15****20****25****30****35****40****45**